

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109086>

Оригинальное исследование



Опыт применения крема с 1,5% Tetranyl U у больных микозом гладкой кожи и крупных складок

И.С. Максимов, Е.В. Петухова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В последние десять лет отмечается упорный рост резистентности дерматофитов к противогрибковым препаратам. Разработка новых препаратов и оценка эффективности лекарственных средств является приоритетным направлением в микологии.

Цель — оценка эффективности и безопасности применения крема, содержащего ундециленамидопропилтримониум метосульфат (производное ундециленовой кислоты) и 10% мочевины, специально разработанного для лечения микоза гладкой кожи и крупных складок.

Материал и методы. В исследование вошло 30 пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом микоза гладкой кожи/крупных складок лёгкой и средней степени тяжести. Пациентам было рекомендовано наносить крем на очаги поражения 2 раза/сут в течение 3 нед. Оценка тяжести течения дерматомикоза и эффективности применения крема проводилась с помощью расчёта 4-балльного индекса PGA (индекс глобальной оценки врача) до лечения и спустя 3 нед использования крема.

Результаты. По результатам исследования клиническая эффективность составила 81,8%. Микологический ответ (отрицательные прямая микроскопия и микологический посев) был достигнут у 82,8% пациентов.

Заключение. Крем на основе ундециленамидопропилтримониум метосульфата показал хорошие эффективность и переносимость в лечении микоза гладкой кожи/крупных складок, что подтверждается результатами клинико-микробиологических исследований.

Ключевые слова: дерматофиты; микоз гладкой кожи; ундециленовая кислота; Tetranyl U; микоз крупных складок.

Для цитирования:

Максимов И.С., Петухова Е.В. Опыт применения крема с 1,5% Tetranyl U у больных микозом гладкой кожи и крупных складок // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 2. С. 151–158. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109086>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109086>

Original study article

Experience of using the 1,5% Tetranyl U cream in patients with tinea corporis and tinea cruris

Ivan S. Maximov, Eugenia V. Petukhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Over the past ten years, there has been a persistent increase in the resistance of dermatophytes to antifungal drugs. The development of new drugs and the evaluation of the effectiveness of medicines is a priority in mycology.

AIMS: Evaluation of the effectiveness and safety of using the cream containing Tetranyl U and 10% urea in the treatment of tinea corporis and tinea cruris.

MATERIALS AND METHODS: The study included 30 patients with a laboratory-confirmed diagnosis of tinea corporis and tinea cruris of mild to moderate severity. Patients were recommended to use the cream which was applied to the lesions 2 times a day for 3 weeks. The evaluation of the severity the course of mycosis and the effectiveness of the cream was carried out by calculating a 4-point PGA (Physician Global Assessment) before treatment and after 3 weeks of using the cream.

RESULTS: According to the results of the study, the clinical efficacy was 81.8%. Mycological response (negative direct microscopy + mycological culture) was achieved in 82.8% of patients.

CONCLUSION: The cream containing Tetranyl U showed good efficacy and tolerability in the treatment of tinea corporis and tinea cruris, which is confirmed by the results of clinical and microbiological studies.

Keywords: dermatophytes; skin mycoses; tinea corporis; tinea cruris; Tetranyl U.

For citation:

Maximov IS, Petukhova EV. Experience of using the 1,5% Tetranyl U cream in patients with tinea corporis and tinea cruris. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(2):151–158. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109086>

Received: 12.01.2022

Accepted: 02.03.2022

Published: 03.04.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Микозы кожи десятилетиями остаются в списке самых актуальных проблем дерматологии. Это связано с высокой распространённостью, недостаточностью эпидемиологического контроля, увеличением числа иммунодефицитных состояний, а также формированием резистентности к противогрибковым препаратам [1]. Развитие микозов обусловлено патогенностью и вирулентностью возбудителя, состоянием макроорганизма, а также условиями внешней среды.

Дерматофитии являются наиболее распространёнными грибковыми инфекциями, поражающими 20–25% населения во всём мире [2]. Заболеваемость дерматофитиями в Российской Федерации составила в 2016 г. 195,4 (интенсивный показатель на 100 тыс. населения), в 2017 г. — 194,8 и увеличилась в 2018 г. до 200,2 [3]. Основными возбудителями данных заболеваний являются патогенные грибы рода *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*.

Проблема резистентности к противогрибковым препаратам широко обсуждается во всём мире [4]. Начиная с 2017 г. выявлено большое количество мутаций в гене, кодирующем скваленаэпоксидазу, у штаммов *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes* [5]. В Индии наблюдается тревожный рост заболеваемости дерматофитией, что привело к созданию специальных рабочих групп и комитетов для борьбы с этой проблемой. Целью данных ассоциаций является пересмотр политики в отношении лекарственных средств и борьба с нерегулируемой продажей и нерациональным использованием фиксированных комбинаций, содержащих высокоактивные глюкокортикостероидные гормоны, противогрибковые и антибактериальные препараты [6].

В то время как описывается растущая устойчивость дерматофитов к противогрибковым препаратам, разработка новых лекарств сильно отстаёт. Одним из приоритетных направлений в микологии является создание и оценка эффективности лекарственных средств.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения отечественной разработки — крема, содержащего ундециленамидпропилтримоний метосульфат (производное ундециленовой кислоты) и 10% мочевины, в лечении микоза гладкой кожи и крупных складок.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет с лабораторно подтверждённым диагнозом

микоза гладкой кожи / микоза крупных складок (лёгкой или средней степени тяжести).

Критерии не включения и исключения: приём системных и местных противогрибковых средств в течение 3 мес до настоящего исследования; применение системных и наружных глюкокортикостероидных гормонов в течение 1 мес; несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и наружного применения крема; индивидуальная непереносимость компонентов крема.

Условия проведения

Исследование проведено на базе клиники кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Описание медицинского вмешательства

На первом этапе исследования проводился отбор пациентов с предполагаемым диагнозом микоза гладкой кожи/крупных складок на основании клинико-микологического обследования.

На втором этапе исследования пациентам было рекомендовано применение крема «Микостоп» (ООО «Фармтек», Россия). Крем следовало наносить на поражённые участки кожи 2 раза/сут. Крем применялся в течение 3 нед. Второй этап исследования включал следующие визиты пациентов:

- Визит 1 (0-й день): осмотр больного с определением клинической формы заболевания, оценка тяжести поражения, расчёт индекса глобальной оценки врача (Physician Global Assessment, PGA), фотографирование.
- Визит 2 (7±2 день): осмотр больного, оценка переносимости крема.
- Визит 3 (21±2 день): осмотр больного, оценка переносимости и эффективности применения крема, взятие биоматериала для микроскопического и культурального исследования, определение индекса PGA, фотографирование.

Всем пациентам до и после лечения проводился соскоб чешуек кожи с очагов поражения с помощью скальпеля. Собранный биоматериал помещался на предметное стекло или в микропробирку и направлялся в лабораторию для проведения микроскопического и культурального исследования. Пациентам, вошедшим в исследование по результатам клинико-микологического обследования, было рекомендовано использование крема 2 раза в сутки на очаги поражения в течение 3 нед.

Методы регистрации исходов

Оценка тяжести течения дерматомикоза и эффективности применения крема проводилась с помощью расчёта 4-балльного индекса PGA до лечения и спустя 3 нед применения крема. Индекс PGA рассчитывался путём оценки степени выраженности каждого симптома: зуда,

эритемы, шелушения, пустул/везикул. Каждый симптом оценивался по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 1 — минимальные проявления, 2 — умеренные проявления, 3 — тяжёлые проявления.

Эффективность проводимого лечения оценивалась с помощью индекса терапевтической эффективности (в процентах) на основании снижения общего индекса PGA.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 03-19 от 13.02.2019.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовалась описательная статистика с помощью программы Microsoft Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В результате комплексного микологического обследования (микроскопия + посев) в исследование вошло 30 пациентов (мужчин — 22, женщин — 8) с лёгкой и средней степенью тяжести микоза. Возраст пациентов варьировал от 18 лет до 91 года, средний возраст $48 \pm 19,5$ года.

Основные результаты исследования

По результатам прямой микроскопии (10% КОН) мицелий патогенных грибов обнаружен у 22 (73,3%) пациентов, псевдомицелий — у 6 (20%). Отрицательный результат микроскопии отмечен у 2 (6,7%) пациентов, однако микологический посев у них дал положительный результат. По результатам микологического посева:

рост *Trichophyton rubrum* — у 10 (33,3%) пациентов, *Candida* spp. — у 6 (20%), *Microsporium canis* — у 3 (10%), *Trichophyton interdigitale* — у 3 (10%), *Epidermophyton floccosum* — у 1 (3,3%). Отрицательный результат микологического посева наблюдался у 7 (23,3%) пациентов (таблица).

Таким образом, по результатам клинико-микологического обследования установлены следующие диагнозы: дерматофития гладкой кожи — у 21 (70%) пациента, дерматофития крупных складок — у 2 (6,67%), кандидоз крупных складок — у 7 (23,3%). На основании индекса PGA 22 (73,3%) пациентам выставлена лёгкая, 8 (26,7%) — средняя степень тяжести микоза гладкой кожи/крупных складок.

Исследование закончили 29 человек (один пациент с выставленным диагнозом «Кандидоз крупных складок» был исключён из исследования в связи с формированием побочных реакций в виде аллергического контактного дерматита при оценке переносимости на 7-й день применения крема).

Клиническая оценка эффективности проводилась через 3 нед применения крема с помощью индекса терапевтической эффективности на основании снижения общего индекса PGA. Показатели регресса очагов на коже, оценённые как «полный регресс сыпи», наблюдались у 14 (48,3%) пациентов, как «значительное улучшение» — у 7 (24,1%), «умеренное улучшение» — у 6 (20,7%), «незначительное улучшение» — у 2 (6,9%). Досрочное завершение исследования зафиксировано в 3 (10,3%) случаях в связи с полным регрессом высыпаний на 7, 9 и 17-й дни применения крема. Через 3 нед применения крема наблюдалось значительное снижение общего индекса PGA: среднее значение 5,03 балла на 0-й день в сравнении с 1,07 на 21-й день (рис. 1). Клиническая эффективность применения крема составила 81,8% (рис. 2–4). Микологический ответ (отрицательные КОН-микроскопия и микологический посев) был достигнут у 24 (82,8%) пациентов.

Таблица. Результаты микробиологических исследований

Table. Results of microbiological studies

Микроскопия	До лечения (n=30)	После лечения (n=29)
Мицелий	22	3
Псевдомицелий	6	0
Микологический посев		
<i>Trichophyton rubrum</i>	10	1
<i>Trichophyton interdigitale</i>	3	1
<i>Microsporium canis</i>	3	0
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1	0
<i>Candida</i> spp.	6	0

До лечения



После лечения



Рис. 1. Динамика показателей индекса PGA.
Fig. 1. Dynamics of PGA index.



Рис. 2. Пациент К., 71 год. Диагноз: Микоз гладкой кожи, вызванный *Trichophyton rubrum*: *a* — до лечения; *b* — через 3 нед терапии.
Fig. 2. Patient K., 71 years old. Diagnosis: Tinea corporis caused by *Trichophyton rubrum*: *a* — before treatment; *b* — after 3 weeks of therapy.



Рис. 3. Пациент Ж., 48 лет. Диагноз: Кандидоз крупных складок: *a* — до лечения; *b* — через 3 нед терапии.
Fig. 3. Patient Zh., 48 years old. Diagnosis: Candidiasis of large folds: *a* — before treatment; *b* — after 3 weeks of therapy.



Рис. 4. Пациент А., 78 лет. Диагноз: Микоз крупных складок: *a* — до лечения; *b* — через 3 нед терапии.
Fig. 4. Patient A., 78 years old. Diagnosis: Tinea cruris: *a* — before treatment; *b* — after 3 weeks of therapy.

Нежелательные явления

При оценке переносимости крема, содержащего ундециленамидопропилтримониум метосульфат (производное ундециленовой кислоты) и 10% мочевины, частота нежелательных явлений, в которых нельзя исключить причинную связь с препаратом, была низкой. У 1 (3,3%) пациента наблюдался аллергический контактный дерматит.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наружный препарат в форме крема, основным компонентом которого является 1,5% Tetranyl U (ундециленамидопропилтримониум метосульфат, производное ундециленовой кислоты), обладает противогрибковым действием в отношении грибов рода *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Candida* и *Aspergillus*, а также бактерицидной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

В нашем исследовании показана высокая эффективность и безопасность препарата в лечении лёгких и средних форм дерматофитий и кандидоза крупных складок. В 2016 г. D. Shi и соавт. [7] было показано, что ундециленовая кислота обладает выраженными противокандидозными механизмами, ингибируя адгезию и образование биоплёнки *Candida albicans*, подавляя митохондриальную активность и транскрипционную регуляцию вирулентных факторов клеточной мембраны. Проведённое исследование способствовало созданию

новых эффективных препаратов, содержащих гексосоми и ундециленовую кислоту, направленных для лечения кандидоза [8].

Пудры, порошки и кремы для стоп, содержащие ундециленовую кислоту, активно используются десятилетиями в лечении микоза стоп [9]. Отечественная линейка препаратов «Микостоп» включает также спрей на основе Tetranyl U, зарекомендовавший себя как эффективное средство для дезинфекции обуви, а также профилактики заражения микозом стоп после посещения общественных мест [10]. Стоит отметить в том числе, что фиксированная комбинация ундециленовой кислоты и ундецилената цинка входит в клинические рекомендации (2020 г.) по ведению пациентов с микозом гладкой кожи, складок, кистей, стоп, обусловленных грибами *Trichophyton* spp. [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отечественный препарат (крем, содержащий ундециленамидопропилтримониум метосульфат и 10% мочевины) показал высокую эффективность и переносимость в лечении микоза гладкой кожи/крупных складок, что подтверждается результатами клинико-микробиологических исследований. Лучшие результаты были получены у больных с лёгкой степенью тяжести заболевания, а также у пациентов с давностью заболевания менее 2 нед. Клиническая эффективность и микологический ответ составили 81,8 и 82,8% соответственно. При опросе пациентов отмечено, что крем не оставляет

следов, быстро впитывается, обладает нейтральным запахом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Авторы внесли равный вклад в исследование и подготовку статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tirado-Sánchez A., González G.M., Bonifaz A. Endemic mycoses: epidemiology and diagnostic strategies // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020. Vol. 18, N 11. P. 1105–1117. doi: 10.1080/14787210.2020.1792774
2. Sacheli R., Hayette M.P. Antifungal resistance in dermatophytes: genetic considerations, clinical presentations and alternative therapies // *J Fungi (Basel).* 2021. Vol. 7, N 11. P. 983. doi: 10.3390/jof7110983
3. Havlickova B., Czaika V.A., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide // *Mycoses.* 2008. Vol. 51, Suppl 4. P. 2–15. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x
4. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2017–2018 годы. (Статистические материалы). Москва, 2019. 208 с.
5. Monod M. Antifungal resistance in dermatophytes: Emerging problem and challenge for the medical community // *J Mycol Med.* 2019. Vol. 29, N 4. P. 283–284. doi: 10.1016/j.mycmed.2019.100913

REFERENCES

1. Tirado-Sánchez A, González GM, Bonifaz A. Endemic mycoses: epidemiology and diagnostic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(11):1105–1117. doi: 10.1080/14787210.2020.1792774
2. Sacheli R, Hayette MP. Antifungal resistance in dermatophytes: genetic considerations, clinical presentations and alternative therapies. *J Fungi (Basel).* 2021;7(11):983. doi: 10.3390/jof7110983
3. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses.* 2008;51(Suppl 4):2–15. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x
4. Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases for 2017–2018. (Statistical materials). Moscow; 2019. 208 p. (In Russ).
5. Monod M. Antifungal resistance in dermatophytes: Emerging problem and challenge for the medical community. *J Mycol Med.* 2019;29(4):283–284. doi: 10.1016/j.mycmed.2019.100913
6. Nenoff P, Verma SB, Vasani R, et al. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to Trichophyton

6. Nenoff P., Verma S.B., Vasani R., et al. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to Trichophyton mentagrophytes — a molecular study // *Mycoses.* 2019. Vol. 62, N 4. P. 336–356. doi: 10.1111/myc.12878
7. Shi D., Zhao Y., Yan H., et al. Antifungal effects of undecylenic acid on the biofilm formation of *Candida albicans* // *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016. Vol. 54, N 5. P. 343–353. doi: 10.5414/CP202460
8. Mionić Ebersold M., Petrović M., Fong W.K., et al. Hexosomes with Undecylenic acid efficient against *Candida albicans* // *Nanomaterials (Basel).* 2018. Vol. 8, N 2. P. 91. doi: 10.3390/nano8020091
9. Smith E.B., Powell R.P., Graham J.L., Ulrich J.A. Topical undecylenic acid in tinea pedis: a new look // *Int J Dermatol.* 1977. Vol. 16, N 1. P. 52–56. doi: 10.1111/j.1365-4362.1977.tb00741.x
10. Карпова О.А. Микостоп — комплексный подход к лечению и профилактике онихомикоза // *Успехи медицинской микологии.* 2019. Т. 20. С. 136–140.
11. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Микозы кожи головы, туловища, кистей и стоп». Москва, 2020. 53 с.

- mentagrophytes — a molecular study. *Mycoses.* 2019;62(4):336–356. doi: 10.1111/myc.12878
7. Shi D, Zhao Y, Yan H, et al. Antifungal effects of undecylenic acid on the biofilm formation of *Candida albicans*. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(5):343–353. doi: 10.5414/CP202460
8. Mionić Ebersold M, Petrović M, Fong WK, et al. Hexosomes with Undecylenic acid efficient against *Candida albicans*. *Nanomaterials (Basel).* 2018;8(2):91. doi: 10.3390/nano8020091
9. Smith EB, Powell RP, Graham JL, Ulrich JA. Topical undecylenic acid in tinea pedis: a new look. *Int J Dermatol.* 1977;16(1):52–56. doi: 10.1111/j.1365-4362.1977.tb00741.x
10. Karpova OA. Mycostop — an integrated approach to the treatment and prevention of onychomycosis. *Advances in Medical Mycology.* 2019;20:136–140. (In Russ).
11. Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists “Mycosis of the scalp, trunk, hands and feet”. Moscow; 2020. 53 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Максимов Иван Сергеевич**, ассистент кафедры;
адрес: Россия, 119991, Москва,
ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>,
e-mail: maximov.is@mail.ru

Петухова Евгения Владимировна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9396-4874>;
email: petukova0304@gmail.com

* **Автор, ответственный за переписку**

AUTHORS' INFO

* **Ivan S. Maximov**, Assistant;
address: 2 build. 4 B. Pirogovskaya st.,
Moscow, 119991, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>,
e-mail: maximov.is@mail.ru

Eugenia V. Petukhova, Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9396-4874>;
email: petukova0304@gmail.com

* **The author responsible for the correspondence**